

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	55391
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Nyrecellekarcinom.....	4
3.2	Behandling af nyrecellekarcinom.....	5
3.3	Lægemidlerne	6
4	Kliniske spørgsmål	8
4.1	Administration af checkpoint immunterapi til patienter med mRCC.....	8
4.2	1. linjebehandling af clearcelle mRCC.....	9
4.3	2. linjebehandling af clearcelle mRCC.....	10
4.4	Behandling af non-clearcelle mRCC.....	11
4.5	Beskrivelse af de valgte effektmål.....	11
5	Andre overvejelser.....	15
6	Øvrige forhold	15
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	15
7.1	Kliniske retningslinjer	15
7.2	Systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	16
7.3	Udvælgelse af litteratur	16
8	Kvalitetsvurdering	16
9	Databehandling og analyse	16
10	Referencer.....	18
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
12	Versionslog.....	20

1 Forkortelser

CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
RR:	Relativ risiko
HR:	Hazard ratio
OR:	Odds ratio
CI:	Konfidensinterval
DOR:	<i>Duration of response</i>
FKSI-10:	<i>National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index</i>
IMDC:	<i>International Metastatic RCC Database Consortium</i>
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering</i>
mTOR	Proliferative signalhæmmere
OS:	<i>Overall survival</i>
ORR:	Objektiv responsrate
PD-1	Programmeret celledød-1
PFS:	<i>Progression free survival</i>
PPQ:	<i>The Patient Preference Questionnaire</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmere
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
RCC:	Renal cell carcinoma (Nyrecellekarcinom)

2 Formål

Medicinrådet ønsker i denne regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk nyrekræft (mRCC) at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøre for, om der er klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Medicinrådet begrundet sin indstilling til en gennemgang af området med følgende:

Medicinrådet har til dato vurderet tre nye lægemidler til 1. linjebehandling af mRCC (tivozanib, cabozantinib og nivolumab i kombination med ipilimumab). Det eksisterende faglige grundlag (RADS' baggrundsnotat) [1] er derfor forældet, og der er behov for at udarbejde en ny behandlingsvejledning vedrørende metastatisk nyrekræft.

3 Baggrund

3.1 Nyrecellekarcinom

Kræft i nyrene udgør ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark. Nyrecellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde [2]. Der er ca. 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark [3]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [3].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt ved udredning af anden sygdom. Omkring 20 %, svarende til ca. 200 patienter, har fjerne metastaser på diagnosetidspunktet. Derudover vil omkring 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, få tilbagefald med metastaser (mRCC) [3].

Subtyper af RCC

RCC opdeles i flere histologiske subtyper. Den mest almindelige subtype er: clearcelle (udgør 70-85 %), og non-clearcelletyperne (papillært type 1 og 2, kromofob- og samlørrensrenalcellekarcinomer) udgør hovedparten af de resterende [4]. Histologiske subtyper kan have sarcomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor checkpoint immunterapi [4,5]. Der er diagnostiske og prognostiske forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC, og ligeledes er der forskelle mellem de forskellige non-clearcelletypers naturhistorie; således er papillær type 2 RCC betydeligt mere aggressiv end papillær type 1 RCC og kromofob RCC. Som følge af dette har der været tradition for at behandle patienterne med forskellige lægemidler.

Prognosegrupper

Patienter med mRCC inddeles yderligere i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Prognosen for patienter med clearcelle RCC på tværs af prognosegrupper er væsentligt forbedret de seneste 15 år, og 5-årsoverlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [3]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targetterede lægemidler siden 2006 [1]. Prognosestratificeringen er yderligere beskrevet i afsnit 3.2.

Fagudvalget anslår, at der er 300 nye patienter, som får diagnosen mRCC årligt. Heraf vurderes ca. 240 af patienterne at være i den intermediære eller dårlige prognosegruppe, hvoraf hovedparten er i den intermediære. De resterende patienter er i den gode prognosegruppe. Medianoverlevelsen ved targeteret

behandling er næsten 4 år for patienter i god, 2 år for intermedier og under 1 år for patienter i dårlig prognosegruppe [6].

3.2 Behandling af nyrecellekarcinom

Helbredende/kurativ behandling er kirurgisk og omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, som har solitære metastaser og er i god almen tilstand, [1]. Når kurativ behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling med livsforlængende sigte.

Valg af medicinsk behandling for patienter med RCC sker i henhold til patientens prognose ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [7] samt patientens almentilstand og eventuel komorbiditet [1].

IMDC inddeler patienterne i tre prognosegrupper: *god*, *intermedier* og *dårlig*, på baggrund af følgende risikofaktorer:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofile granulocytterantal > øverste normalgrænse
- Blodpladeantal > øverste normalgrænse.

Patienterne allokeres til prognosegrupperne på baggrund af forekomst af ovennævnte risikofaktorer:

- 0 risikofaktorer: **god prognosegruppe**
- 1-2 risikofaktorer: **intermedier prognosegruppe**
- ≥ 3 risikofaktorer: **dårlig prognosegruppe.**

Patienter med mRCC behandles primært med targetterede lægemidler, hvor man overordnet skelner mellem følgende virkningsmekanismer: proteinkinasehæmmere, angiogenesehæmmere, proliferative signalhæmmere (mTOR-hæmmere) eller checkpoint immunterapi. Ved valg af behandling skelnes mellem behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter. Derudover har patientens placering i prognosegruppe betydning for, hvilke lægemidler som er tilgængelige. Patienter i dårlig og intermedier prognosegruppe modtager samme behandling, mens patienter i god prognosegruppe ofte modtager en anden behandling. Dette er i overensstemmelse med internationale guidelines [8]. Målet med behandlingen er for alle prognosegrupper levetidsforlængelse.

Kemoterapi er vurderet at være en ineffektiv behandling af RCC, hvorfor det ikke anvendes til behandling af mRCC [9, 10]. Interferon alfa og interleukin-2 anvendes ikke længere som standardbehandling til mRCC i Danmark, dels på grund af bivirkningerne i relation til behandlingen, dels på grund af manglende valide faktorer til udvælgelse af patienter, der vil have gavn af behandlingen.

Medicinrådets behandlingsvejledning vil omfatte en gennemgang både af behandlinger til patienter med clearcelle og patienter med non-clearcelle mRCC. Det Europæiske lægemiddelagentur (EMA) opdeler ikke behandling af patienter med mRCC i forhold til clearcelle og non-clearcelle mRCC. I dansk klinisk praksis tilbydes patienter med clearcelle og non-clearcelle mRCC dog forskellige behandlinger, hvilket er i overensstemmelse med internationale guidelines [8]. Der er prognostiske og diagnostiske forskelle mellem disse patienter. Patienter med non-clearcelle mRCC har lavere responsrate og generelt kortere overlevelse end patienter med clearcelle mRCC. Derfor vurderer fagudvalget, at det er klinisk relevant at skelne mellem subtyperne i behandlingsvejledningen.

3.3 Lægemedlerne

De lægemidler, som har indikation til 1. og 2. linjebehandling af mRCC, fremgår af tabel 1 og 2.

Lægemedlerne er inddelt efter lægemiddelgruppe.

Tabel 1: Lægemedler til 1. linjebehandling af clearcelle mRCC og non-clearcelle mRCC

ATC-kode	Lægemeddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
Proteinkinasehæmmere			
L01XC07	Bevacizumab + interferon-alfa (Avastin)	Alle prognosegrupper	Bevacizumab 10 mg/kg intravenøs infusion hver 14. dag indtil progression eller uacceptabel toksicitet* Interferon-alfa subcutant, doseres i forhold til vægt og overfladeareal samt justeres i forhold til bivirkninger, både hvad angår dosis samt doseringsfrekvens
L01XE26	Cabozantinib** (Cabometyx)	Intermediær og dårlig prognosegruppe	60 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XE11	Pazopanib (Votrient)	Alle prognosegrupper	800 mg oralt én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XE04	Sunitinib (Sutent)	Alle prognosegrupper	50 mg én gang dagligt oralt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XE34	Tivozanib (Fotivda)	Alle prognosegrupper	1340 µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
mTOR-hæmmere			
L01XE09	Temsirolimus (Torisel)	Intermediær og dårlig prognosegruppe	25 mg intravenøs infusion ugentlig over 30-60 minutter indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
Kombinationsbehandling med checkpoint immunterapi			
L01XC18 L01XE17	Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)#	Forventet indikation: alle prognosegrupper	Pembrolizumab 200 mg som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
	Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)#	Forventet indikation: alle prognosegrupper	Avelumab 10 mg/kg som intravenøs infusion hver anden uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt til progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XC17 L01XC11	Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy)	Intermediær og dårlig prognosegruppe	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver tredje uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof hver fjerde uge (vægtjusteret 6 mg/kg eller max 480 mg). Enkeltstofbehandlingens fortsættes så længe, der

			observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toksicitet*
--	--	--	--

*Indtil progression eller uacceptabel toksicitet er i gennemsnit 5 måneder #Behandlingen vurderes kun, såfremt der tildeles EC-godkendelse (forventet: 3. kvartal 2019). **Cabozantinib er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i 1.linje.

Tabel 2: Lægemidler til 2. linjebehandling af mRCC

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
Proteinkinasehæmmere			
L01XE17	Axitinib (Inlyta)	Alle prognosegrupper	5 mg x 2 dagligt peroralt med mulig dosiseskalation til 10 mg x 2 dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE26	Cabozantinib (Cabometyx)	Alle prognosegrupper	60 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE05	Sorafenib (Nexavar)	Alle prognosegrupper	400 mg x 2 dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE34	Tivozanib (Fotivda)	Alle prognosegrupper	1340 µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
mTor-hæmmer			
L01XE10	Everolimus (Afinitor)	Alle prognosegrupper	10 mg x 1 dagligt peroralt
Checkpoint immunterapi			
L01XC17	Nivolumab (Opdivo)	Alle prognosegrupper	240 mg hver 2. uge som intravenøs infusion over 30 minutter, alternativt 480 mg over 60 minutter hver 4. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet*

*Indtil progression eller uacceptabel toksicitet er i gennemsnit 5 måneder

Lægemidler, der er godkendt af EMA men ikke indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidler til 1. eller 2. linjebehandling af mRCC

I vurderingen af lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med mRCC indgår bevacizumab ikke, da det skal administreres i kombination med Interferon-alfa, som ikke længere anvendes som standardbehandling i Danmark, jf. afsnit 3.2. Fagudvalget vurderer som udgangspunkt, at temsirolimus ikke længere anvendes i dansk klinisk praksis til behandling af patienter med mRCC, da der er mere effektive behandlingsalternativer. Behandlingen kræver derudover hyppige hospitalsbesøg. Temsirolimus er derfor ikke medtaget i denne vejledning.

Medicinrådet finder, at lægemidler godkendt af EMA til 1.linjebehandling, også kan vurderes i efterfølgende linjer, hvis behandlingen ikke har været givet tidligere. Patienter, der er VEGF-naive, vil derfor kunne tilbydes behandling med en VEGF-hæmmer som mulig 2.linjebehandling (sunitinib, pazopanib, tivozanib, cabozantinib, sorafenib og axitinib). Patienter, der er check-point immunterapi-naive vil derfor kunne tilbydes monoterapi (nivolumab) eller kombinationsbehandling med checkpoint immunterapi (nivolumab i kombination med ipilimumab) som mulig 2.linjebehandling.

4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

Klinisk spørgsmål 1 og 2 skal afdække, hvorvidt der er forskel i effekt, når checkpoint immunterapi administreres som fast dosis i forhold til vægtjusteret dosis. Klinisk spørgsmål 3-6 skal afdække, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem de lægemidler, som er tilgængelige i behandlingen af mRCC.

De kliniske spørgsmål er fordelt på følgende populationer:

- Patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe, 1. linjebehandling
- Patienter med clearcelle mRCC i intermediær eller dårlig prognosegruppe, 1. linjebehandling
- Patienter med clearcelle mRCC i alle prognosegrupper, 2. linjebehandling
- Patienter med non-clearcelle mRCC i alle prognosegrupper, 1. linjebehandling.

4.1 Administration af checkpoint immunterapi til patienter med mRCC

Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af pembrolizumab til behandling af patienter med mRCC?

Population

Voksne patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC).

Intervention

Pembrolizumab fast dosis intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge*.

Pembrolizumab fast dosis intravenøs infusion 400 mg hver 6. uge**.

Pembrolizumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 2 mg/kg hver 3. uge (max 200 mg).

Pembrolizumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 4 mg/kg hver 6. uge (max 400 mg) **.

* EMA-godkendt dosering for kombinationsbehandling.

** Under forudsætning af EMA godkendelse.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Se tabel 3.

Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af nivolumab til behandling af patienter med mRCC?

Population

Voksne patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i 1. eller 2. linje.

Intervention

Nivolumab fast dosis intravenøs infusion 240 mg hver 2. uge*.

Nivolumab fast dosis intravenøs infusion 480 mg hver 4. uge*.

Nivolumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 3 mg/kg hver 2. uge (max 240 mg).

Nivolumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 6 mg/kg hver 4. uge (max 480 mg).

* EMA-godkendt dosering for kombinationsbehandling i monoterapifasen af behandlingen.

* EMA-godkendt dosering ved monoterapi i 2. linje.

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Se tabel 3.

4.2 1. linjebehandling af clearcelle mRCC

Klinisk spørgsmål 3: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe?

Population

Voksne patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere medicinsk behandling.

Intervention

- Pazopanib
- Tivozanib
- Sunitinib
- Pembrolizumab i kombination med axitinib
- Avelumab i kombination med axitinib.

Komparator

Interventionerne fungerer som gensidige komparatorer.

Effektmål

Se tabel 3.

Klinisk spørgsmål 4: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe?

Population

Voksne patienter med clearcelle mRCC i intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere medicinsk behandling.

Intervention

- Cabozantinib
- Pazopanib
- Sunitinib
- Tivozanib
- Pembrolizumab i kombination med axitinib
- Avelumab i kombination med axitinib
- Nivolumab i kombination med ipilimumab.

Komparator

Interventionerne fungerer som gensidige komparatorer.

Effektmål

Se tabel 3.

4.3 2. linjebehandling af clearcelle mRCC

Klinisk spørgsmål 5: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC?

Population

Voksne patienter med clearcelle mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, som oplever recidiv af lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), og som tidligere har modtaget systemisk/medicinsk behandling.

Intervention

- Axitinib
- Cabozantinib
- Sorafenib
- Tivozanib

- Sunitinib
- Pazopanib
- Everolimus
- Nivolumab

Komparator

Interventionerne fungerer som gensidige komparatorer.

Effektmål

Se tabel 3.

4.4 Behandling af non-clearcelle mRCC

Klinisk spørgsmål 6: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med non-clearcelle mRCC?

Population

Voksne patienter med non-clearcelle mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende non-clearcelle RCC, der ikke har modtaget tidligere behandling.

Intervention

- Cabozantinib
- Pazopanib
- Tivozanib
- Sunitinib
- Pembrolizumab i kombination med axitinib
- Avelumab i kombination med axitinib
- Nivolumab i kombination med ipilimumab.

Komparator

Interventionerne fungerer som gensidige komparatorer.

Effektmål

Se tabel 3.

4.5 Beskrivelse af de valgte effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

I tidligere vurderinger af tre nye lægemidler (tivozanib, cabozantinib og nivolumab i kombination med ipilimumab) til mRCC har Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft defineret den klinisk betydende

forskel for valg mellem to lægemidler til en forbedring på 10 % for effektmål vedr. effekt og livskvalitet samt en reduktion på 10 % for effektmål vedr. alvorlige bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat med udgangspunkt i, at der er stor variation i den forventede overlevelse for de tre prognosegrupper, men at patienter i intermediær prognosegruppe udgør størstedelen af patientgruppen. På den baggrund bibeholder fagudvalget den tidligere fastsatte forskel på tværs af de tre prognosegrupper.

Tabel 3: Effektmål for behandling af mRCC (klinisk spørgsmål 1-6). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet en mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier jf. Medicinrådets metodehåndbog (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS OS-rate ved 2-år	En forskel på 3 mdr. En forskel på 10 %-point	Ikke relevant** 5%-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS PFS-rate ved 12 måneder	En forskel på 3 mdr. En forskel på 10 %-point	Ikke relevant** 5%-point
Livskvalitet (f.eks. EORTC-QLQ-30)	Kritisk	Livskvalitet	Ændring over tid i livskvalitets-spørgeskemaer	Forskel i gennemsnitsscore på 5 point	2,5 point
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	10 % absolut forskel	5 %-point
Objektiv responsrate, ORR	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som opnår objektiv respons (OR)	10 % absolut forskel	5 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. ** Alle analyser for dette effektmål baseres på hazard ratio (HR).

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget ønsker i vurderingen af effektmålet 'samlet overlevelse' at inddrage både overlevelse og progressionsfri overlevelse, idet resultaterne for overlevelse ved behandling af mRCC kan være påvirkede af effekten af senere behandlingslinjer.

Overlevelse

For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. De to mål supplerer hinanden. Median OS giver svar på, hvornår halvdelen af patientgruppen er død. OS-raten giver et estimat for, hvor mange som er i live ved 24 måneder. Klinisk erfaring fra behandling med checkpoint immunterapi viser, at det i højere grad er OS-raterne efter 2-5 år fremfor den mediane OS, der bedst karakteriserer effekten af de nye behandlinger, idet en andel af patienterne opnår en langtidseffekt ved behandling med checkpoint immunterapi. Fagudvalget finder derfor begge mål relevante i vurderingen. I de tilfælde, hvor der ikke foreligger modne data for median OS, vil fagudvalget anvende OS-rate.

Fagudvalget vurderer OS som et kritisk effektmål for alle behandlingslinjer og alle prognosegrupper. Udgangspunkt for vurdering af OS er, at OS-raten ved 2 år for patienter behandlet med targeterede lægemidler i god, intermediær og dårlig prognosegruppe er hhv. 75 %, 53 % og 7 % og tilsvarende median OS er hhv. 42 måneder, 27 måneder og 9 måneder [6, 11]. Fagudvalget er opmærksom på, at der er en stor variation i forventet overlevelse for de forskellige prognosegrupper, men vurderer med udgangspunkt i prognosen for intermediær prognosegruppe, at en forskel på 10 %-point i OS-rate og 3 måneders forskel i median OS mellem lægemidlerne er klinisk relevant for at kunne vurdere, om der er betydende forskelle i lægemidlernes effekt på overlevelse. Forskelle i effekt anvendes til at identificere det eller de lægemidler, som har den bedste behandlingseffekt både for den samlede population samt de enkelte prognostiske undergrupper.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsstabilitet. Studier har vist, at der er en positiv korrelation mellem PFS og OS for patienter, som behandles for mRCC [12, 13]. Fagudvalget gør dog opmærksom på, at i modsætning til OS påvirkes PFS ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, og at PFS derfor ikke påvirkes i forbindelse med studiedesign, hvor det er tilladt at foretage overkrydsning til anden aktiv behandling. PFS vurderes derfor relevant at vurdere i relation til resultaterne for overlevelse ved vurderingen af nye lægemidler til mRCC.

Med eksisterende behandling vurderer fagudvalget, at kun få patienter med mRCC vil have en PFS på > 12 måneder [11]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut 10 % forskel i PFS-rate ved 12 måneder sammenlignet med komparator vil være klinisk relevant. Herudover vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for median PFS er 3 måneder for at kunne vurdere, om der er betydende forskelle i lægemidlernes effekt for alle behandlingslinjer og alle prognosegrupper herunder også non-clearcelle RCC.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for mRCC-patienter måles med forskellige instrumenter, som omfatter følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [14], EQ-5D (EuroQol-5 Dimension), NCCN functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI-19) eller en tilsvarende sygdomsspecifik målemetode af livskvalitet [15].

EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [14], hvor en lille ændring er defineret som ca. 5-10 point. En moderat ændring er ca. 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point.

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne.

Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, så den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på en 100-pointskala er en forskel på 10 % for at kunne vurdere, om der er betydende forskelle i lægemidlernes effekt, og forskellen kan derfor anvendes til at identificere det eller de lægemidler, som påvirker patientens livskvalitet mindst under behandlingen. Da baseline udgangspunktet på en livskvalitetsskala, som måler fra 1-100 er ca. 50 for patienter med mRCC [15, 16], svarer en forskel på 10 %-point til en ændring på 5 point på den absolutte skala.

Den mindste klinisk relevante forskel er den samme for alle behandlingslinjer og alle prognosegrupper, herunder også non-clearcelle RCC. Fagudvalget er klar over, at patientens oplevede livskvalitet også er afhængig af, hvilken prognosegruppe de tilhører. Det er derfor forventeligt, at patienter i god prognosegruppe med en forventelig bedre mulighed for overlevelse vil stille større krav til, at behandling med et lægemiddel ikke påvirker deres livskvalitet i så stort et omfang, som patienter i dårligere

prognosegrupper, hvor deres forventelige mulighed for overlevelse er lavere. Patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe vil som udgangspunkt forventes at have en mere nedsat livskvalitet end patienter i god prognosegruppe, hvorfor det er vigtigt, at behandling med et lægemiddel ikke forringer livskvaliteten markant.

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [17].

Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut forskel på 10 %-point, som kan anvendes til at vurdere, om der er betydende forskelle i lægemidlernes forekomst af bivirkninger og dermed identificerer det eller de lægemidler, som har den mest favorable bivirkningsprofil. Fagudvalget ønsker også en udspecificering af alle bivirkninger for alle vurderede lægemidler for at vurdere, om der er betydende forskelle i lægemidlernes bivirkningsprofil. Fagudvalget vil som udgangspunkt anvende bivirkninger til at vurdere dette effektmål, da der ved bivirkninger er taget stilling til, om den uønskede hændelse er relateret til lægemidlet. Data for uønskede hændelser (serious adverse events, SAE) kan dog anvendes som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes bivirkningsdata samt til at vurdere, om der er betydende forskelle i bivirkningsprofilen mellem de vurderede lægemidler.

Objektiv responsrate

De nuværende kriterier, man anvender til at vurdere den potentielle gevinst ved kræftbehandling, er baseret på kirurgi, strålebehandling og kemoterapi. Checkpoint immunterapi er en fundamentalt anderledes måde at behandle kræft. Derfor er der behov for en mere nuanceret måde at vurdere endepunkter på, hvis den potentielle gevinst ved denne type behandling skal kunne vurderes. Fagudvalget ønsker at se på objektive responsrate (ORR) og sammenholde dette med responsvarighed (DOR) for mere præcist at kunne bedømme effekten af en behandling.

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [18]. ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og objektiv responsrate defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Medicinsk behandling af patienter med mRCC har som udgangspunkt ikke kurativt sigte. Der er tale om livsforlængende behandling. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i ORR mellem lægemidlerne vurderes at kunne anvendes til at skelne, om der er betydende forskelle i lægemidlernes effekt. Fagudvalget ønsker derudover også at orientere sig i data for responsvarighed.

5 Andre overvejelser

Der søges ikke systematisk efter forhold af betydning for patientpræferencer og værdier, da fagudvalget vurderer, at der ikke foreligger relevant evidens på området for patienter med mRCC. Fagudvalget vil forholde sig til forhold af betydning for patienten og for valg af behandling, herunder dosisjustering, dispenseringsform, seponering, antal hospitalsbesøg, supplerende undersøgelser med henblik på behandlingskontrol (f.eks. regelmæssige blodprøver eller supplerende lægemidler relateret til håndtering af behandlingsrelaterede bivirkninger).

Der er blevet godkendt lægemidler til 1. linjebehandling, som har en anden virkningsmekanisme (checkpoint immunterapi) end de lægemidler, der hidtil har været tilgængelige i behandlingen af mRCC, og det er derfor fagudvalgets vurdering, at tilgangen til behandling af mRCC er ændret. Fagudvalget vil derfor undersøge, om der foreligger evidens for, hvilken behandling der er mest hensigtsmæssig at behandle med efter checkpoint immunterapi eller behandling med TKI, herunder 3.linjebehandling (f.eks. TKI, mTOR-hæmmere eller anden checkpoint immunterapi). Hvis der ikke foreligger evidens, vil fagudvalget foretage en vurdering ud fra deres kliniske erfaring.

6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Forskellene mellem de godkendte lægemidler til 1. og 2. linjebehandling af mRCC består primært i dispenseringsformen (kapsel/tablet) og dosering (1-2 gange dagligt, vægtjusteret eller fast dosis, periodisk fastlagt pause, sammen med eller forskudt fra mad) samt mindre forskelle i opbevaringsbetingelser. Fagudvalget vil i gennemgangen af terapiområdet tage forskelle i dispenseringsform, administration og dosering i betragtning, bl.a. fordi det er en velkendt klinisk erfaring, at dosis af targeteret behandling justeres i henhold til den, for patienten, tolerable dosis.

De kliniske spørgsmål vedrørende checkpoint immunterapi baserer sig på EMAs indikation, som er uafhængig af PD-L1-ekspression.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.

7.1 Kliniske retningslinjer

Der forventes at foreligge opdaterede retningslinjer fra Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa), European Association of Urology (EAU), ESMO og National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Hvis retningslinjerne adresserer et eller flere spørgsmål af relevans for Medicinrådets behandlingsvejledning og indeholder en systematisk litteratursøgning, der svarer til Medicinrådets metoder, kan retningslinjerne inkluderes. En systematisk søgning efter kliniske retningslinjer indgår ikke i denne gennemgang.

7.2 Systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Da flere af de lægemidler, som skal indgå i behandlingsvejledningen, er godkendt inden for det sidste år, forventes der ikke at foreligge relevante systematiske oversigtsartikler på området. Der søges derfor udelukkende efter primærlitteratur.

Litteratursøgningen efter primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette at søge efter artikler, så endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne (Tabel 1 og 2) og indikation. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Der søges udelukkende efter randomiserede studier.

7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de identificerede primærartikler på titel- og abstractniveau. To personer gennemlæser derefter uafhængigt af hinanden de udvalgte primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser i begge runder drøftes med en tredje part.

8 Kvalitetsvurdering

Den samlede evidenskvalitet for de inkluderede primærartikler vurderes vha. GRADE.

9 Databehandling og analyse

Vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles, vil basere sig på en statistisk sammenligning af de relative effekter. De fastsatte mindste klinisk relevante forskelle for de absolutte effektforskelle vil blive brugt til at vurdere, om eventuelle statistisk signifikante forskelle er klinisk betydende.

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS ekstraheres primært hazard ratio som mål på effekt. Hvis denne ikke er tilgængelig for et studie, ekstraheres median overlevelse og antal hændelser i stedet.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). For OS og PFS vil den relative forskel mellem forskellige behandlinger blive udtrykt ved hjælp af hazard ratio (HR). For øvrige dikotome effektmål vil relative forskelle primært beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder) i det omfang, det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [19]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS, version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på normal likelihoods for tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS og på binomial likelihoods for øvrige dikotome effektmål. For OS og PFS er den statistiske model baseret på logHR med vage priors for studiebaseline samt basale parametre (normalfordeling med gennemsnit 0 og standardafvigelse på 0,000001). Ved estimering af HR for OS og PFS vil metoden beskrevet i Woods et al. [20] blive benyttet. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixedeffects-model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt (inklusive kredibel-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

10 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017;1–68.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB et al. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre Ordforklaringer til Kræftstatistik Incidens. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Version 8.0. Tilgængelig fra: www.ancr.nu
3. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport. 2017.
4. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG) 2013.
5. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 25;11(3).
6. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. J. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14:141-48.
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):706-720.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. Soerensen A V., Donskov F, Hermann GG, Jensen N V., Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*. 2014; 50:553–62.
12. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):52-60.
13. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst [internet]*. 1993;85:365–76.
15. Brooks R, Rabin R de CF. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. 2003.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16:139–44.
17. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45:228–47.

19. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 2008 Jun 9 [cited 2018 Aug 24];17(3):279–301. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280207080643>
20. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af
Frede Donskov Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Andreas Carus Overlæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Poul Geertsen Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Casper Kierulf Lassen Læge, ph.d., hoveduddannelsesstilling i klinisk farmakologi	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jönsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard (biostatistik)er) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.